



REC'D 23 FEB 2004

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 OCT. 2003**DOCUMENT DE PRIORITÉ**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

1er dépôt

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*02

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

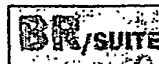
08 542 14 / 010501

<p>REMISE DES PIÈCES DATE 13 DEC 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0215826 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 13 DEC 2002</p>		<p>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09</p>	
<p>Vos références pour ce dossier (facultatif) PA/BLO/SZ_BFF020354</p>			
<p>Confirmation d'un dépôt par télécopie</p>		<p><input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>	
<p>2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i></p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____</p>	
<p>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION</p>			
<p>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
<p>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique</p>	
<p>Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF</p>		<p>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS Etablissement Public, Scientifique et Technologique EPST 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cédex 16</p>	
<p>Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays</p>		<p>FRANCE Française</p>	
<p>Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)</p>		<p>N° de télécopie (facultatif)</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>			

REMISE DES PIÈCES DATE 13 DEC 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0215826 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	CB 543 W / 300301
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		PA/BLO/SZ_BFF020354	
6 MANDATAIRE Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		Cabinet PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75009 PARIS	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Bertrand LOISEL 940311		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. MARTIN	

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1. / 1.



Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

13 DEC 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0215826

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CS 521 N - 011031

Vos références pour ce dossier (facultatif)

PA/BLO/SZ BFF020354

2 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

Rue

146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX Cédex

ou
siège

Code postal et ville

Pays

FRANCE
Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☐ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

Rue

ou
siège

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Bertrand LOISEL
940311

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

La présente invention concerne l'acquisition de signaux électromagnétiques. Elle concerne plus particulièrement l'acquisition de tels signaux reçus depuis une portion d'un corps, en particulier d'un corps humain ou animal, en réponse à une sollicitation électromagnétique externe.

Différentes méthodes d'acquisition de signaux sont connues, notamment dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces méthodes ont des caractéristiques communes.

Elles consistent généralement à soumettre le corps considéré à une induction magnétique B_0 de forte intensité, typiquement entre 0,1 et 3 Tesla. Cette induction a pour effet d'orienter les moments magnétiques des protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps dans une direction proche de la direction principale de l'induction magnétique B_0 .

La portion du corps imagée est alors soumise à une onde de radiofréquence appliquée perpendiculairement à l'induction magnétique B_0 et dont la fréquence est typiquement réglée à la fréquence de Larmor de précession du noyau d'hydrogène dans l'induction magnétique B_0 considérée. Cette fréquence est proportionnelle à l'intensité de l'induction magnétique B_0 et a pour spécificité de faire entrer en résonance les protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps. A titre d'exemple, pour une induction B_0 de 1 Tesla, la fréquence de Larmor correspondante est voisine de 42 MHz.

Immédiatement après l'émission de cette onde de radiofréquence, les moments magnétiques ayant été soumis à l'onde se mettent à osciller autour de leur position d'équilibre pour reprendre une position dans leur direction d'origine, proche de celle de l'induction magnétique B_0 . Ce phénomène est connu sous le nom de relaxation des protons.

Pendant la relaxation, chaque proton de l'eau entré en résonance crée de ce fait un signal électromagnétique relativement faible, appelé signal de résonance magnétique. Une détection de ce signal peut alors être faite grâce à

un module de détection approprié.

Des gradients de l'induction magnétique B_0 peuvent être utilisés dans différentes directions de l'espace, de manière à avoir des valeurs d'induction différentes entre deux points de l'espace correspondant chacun à un volume
5 élémentaire du corps considéré.

L'utilisation de gradients de l'induction magnétique B_0 permet donc la localisation spatiale du signal. L'étape de codage de l'espace par les gradients s'effectue entre l'excitation des protons et le recueil du signal de résonance magnétique.

10 Ces principes de base donnent lieu à des méthodes d'exploitation différentes de manière à permettre la réalisation d'une image sélective pour un élément choisi du corps observé, par exemple un vaisseau sanguin.

Dans une première méthode dite du « temps de vol », les ondes de radiofréquence sont émises de façon répétée et régulière, dans un train
15 d'impulsions. La répétition de ces ondes est réglée pour être suffisamment fréquente pour que la relaxation des protons n'ait pas le temps de s'exécuter entièrement avant l'émission de l'onde suivante. Ce phénomène de saturation implique que le signal de résonance magnétique est fortement réduit. Il permet quasiment d'éliminer les signaux émis par les protons immobiles, c'est-à-dire
20 typiquement les protons faisant partie de tissus du corps considéré.

En revanche, des protons mobiles qui pénètrent dans la zone considérée sans avoir été soumis précédemment au train d'impulsions, entrent en résonance et créent un hypersignal de résonance magnétique qu'il est possible de détecter. Les protons mobiles sont typiquement les protons
25 contenus dans l'eau du sang en circulation.

Cette méthode du temps de vol permet donc de distinguer les protons mobiles relaxés et les protons immobiles saturés et permet ainsi d'isoler un signal sélectif correspondant par exemple à une activité sanguine. Les applications de cette méthode se situent en particulier dans le domaine de
30 l'angiographie, puisqu'elle permet de détecter un signal provenant d'un vaisseau sanguin notamment.

Elle est cependant limitée à l'analyse de vaisseaux sanguins de faible longueur et à débit élevé, puisque, dans le cas contraire, les protons contenus dans le sang circulant dans ces vaisseaux subissent rapidement une saturation, comme les protons des tissus environnants.

5 Une deuxième méthode dite de « contraste de phase » tire profit de la relation existant entre la phase du signal de résonance magnétique détecté et la vitesse de déplacement des protons dans le corps considéré pour permettre une détection des vaisseaux sanguins à l'intérieur du corps. Cette méthode présente toutefois des inconvénients, dans la mesure où une estimation
10 préalable de la vitesse de circulation dans les vaisseaux est nécessaire. En outre, la phase étant une quantité s'exprimant à 2π près, une ambiguïté demeure sur la vitesse effective déduite à partir d'un signal de résonance magnétique.

 Ces deux premières méthodes sont donc basées sur des
15 caractéristiques liées à un déplacement, notamment du sang dans le corps. Elles trouvent ainsi une application dans le domaine de l'angiographie. En revanche, elles ne permettent pas de détecter un élément statique ou quasi statique particulier du corps. Elles ne peuvent donc pas servir de base à la constitution d'une image pour un organe ou pour un type de cellule particulier.

20 Une troisième méthode s'est imposée ces dernières années dans le domaine de l'angiographie. Elle comprend une étape d'injection d'un produit de contraste dans un corps. En général, le produit de contraste utilisé est le Gadolinium fixé à un chélateur comme le DOTA (ou tétra-azacyclododécane-tétra-acétate), ou le DTPA (ou diéthylène-triamine-penta-acétate). Le chélateur
25 est une cage moléculaire entourant le Gadolinium et permettant de limiter sa toxicité pour le corps où il est injecté. Ce produit a pour effet de diminuer le temps de relaxation des protons qui se trouvent à proximité. En effet, le produit de contraste contient des électrons célibataires non appariés ayant un effet paramagnétique qui agit sur les protons de l'eau.

30 Cette augmentation de la relaxation des protons permet de limiter la saturation dans la zone où le produit injecté se situe. Le signal de résonance magnétique résultant est donc fortement augmenté. A l'inverse, les protons

n'étant pas à proximité immédiate du Gadolinium conservent un temps de relaxation inchangé et génèrent donc un signal de résonance magnétique inférieur.

5 Dans un premier temps après injection, le produit de contraste se déplace dans les vaisseaux sanguins, sans être absorbé par les tissus environnants. Une détection des signaux de résonance magnétique permet donc une distinction entre les vaisseaux sanguins et les tissus environnants ainsi que la constitution d'une image faisant apparaître cette distinction.

10 Cependant, cette technique présente également des inconvénients. En particulier, le Gadolinium paramagnétique, en plus de son action sur le temps de relaxation des protons, crée des micro gradients d'induction magnétique entraînant des distorsions locales de l'induction magnétique auquel est soumis le corps. Les fréquences des ondes émises sont dispersées. Cet effet peut provoquer la perte de certains signaux. Dans le cas où les signaux de
15 résonance magnétique sont utilisés pour constituer une image d'une zone du corps considéré, celle-ci sera donc difficile à interpréter. Il en résulte une limitation de la résolution spatiale des images obtenues par cette technique : cette méthode ne permet pas une suppression totale des signaux issus des tissus dépourvus de produit de contraste.

20 Un but de la présente invention est de fournir une méthode d'acquisition de signaux de résonance magnétique limitant les problèmes rencontrés dans les techniques ci-dessus.

Un autre but de l'invention est de permettre une acquisition des signaux depuis une zone d'étude choisie, indépendamment de son type. Par
25 exemple, la zone d'étude peut contenir des protons sensiblement mobiles ou sensiblement immobiles. Il peut s'agir d'un vaisseau sanguin, d'un réseau vascularisé, mais aussi d'un organe, d'un ensemble de cellules, ou autre.

L'invention propose ainsi un procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps placé dans
30 un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique B_0 , ladite induction magnétique comprenant des gradients dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions

d'ondes de radiofréquence perpendiculaires à l'induction magnétique B_0 dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps. Le procédé comprend les étapes suivantes :

- 5 /a/ injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;
- 10 /b/ exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;
- 15 /c/ détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

Le déplacement chimique assuré par le produit de contraste entraîne un décalage de la fréquence de résonance des protons de l'hydrogène
20 contenus dans l'eau à proximité du produit de contraste injecté. Ce décalage en fréquence permet d'obtenir un signal sélectif des protons déplacés chimiquement lors d'une sollicitation radiofréquencielle tenant compte de ce décalage. Un tel signal sélectif peut avantageusement servir de base à la constitution d'une image.

25 La zone d'étude envisagée ici peut être de différents types, comme par exemple un vaisseau sanguin, un ensemble de cellules exprimant un gène, une zone tumorale, ou autre.

L'invention propose également un produit de contraste destiné à être
30 injecté dans une portion au moins d'un corps en vue d'une acquisition de signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps. Ce produit comprend au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.

L'élément compris dans le produit de contraste peut être avantageusement un lanthanide, par exemple du Dysprosium, du Praséodyme et/ou de l'Europium éventuellement fixés à un chélateur, ou tout autre élément capable d'induire une modification de la fréquence de résonance.

5 D'autres particularités et avantages de la présente invention apparaîtront dans la description ci-après d'exemples de réalisation non limitatifs, en référence au dessin annexé, dans lequel la figure unique est une représentation simplifiée d'une zone d'étude à laquelle l'invention est appliquée.

10 Selon l'invention, une quantité de produit de contraste est injectée dans un corps 4, qui peut être par exemple un corps humain ou animal, mais qui peut également être un corps inerte. L'injection est faite de manière à ce que le produit de contraste se fixe au moins provisoirement ou transite dans une zone d'étude 1. Dans le cas d'un corps humain par exemple, le produit de contraste
15 peut être injecté par voie intraveineuse. La zone d'étude peut alors comprendre un vaisseau sanguin 2 par lequel le produit de contraste transite, ainsi que les tissus 3 qui avoisinent ce vaisseau.

Les différentes étapes du procédé décrit ci-après doivent avoir lieu rapidement après injection du produit de contraste de manière à ce que ce
20 dernier reste essentiellement confiné dans la zone pour laquelle on souhaite recueillir un signal de résonance magnétique, c'est-à-dire dans l'exemple illustré sur la figure, le vaisseau 2, mais pas les tissus 3 qui l'entourent.

Le produit de contraste utilisé selon l'invention a comme propriété d'effectuer un déplacement chimique sur les protons de l'hydrogène se
25 trouvant à sa proximité. En effet, un tel produit contient des atomes, dont le nuage électronique est susceptible de modifier l'induction magnétique locale subie par le noyau observé. Les protons se trouvant à proximité du produit de contraste, par exemple les protons contenus dans l'hydrogène de l'eau du sang circulant dans le vaisseau 2, sont soumis à cette induction magnétique.

30 Si les protons en contact avec le produit de contraste sont soumis à une induction magnétique B_0 , leur fréquence de résonance n'est plus la fréquence de Larmor ν_0 proportionnelle à l'amplitude de B_0 , mais une

fréquence ν_1 décalée par rapport à ν_0 . A titre illustratif, si le déplacement chimique créé par le produit de contact est de 3,5 parties par millions (ppm), on a la relation fréquentielle suivante : $\nu_1 - \nu_0 = 3,5 \cdot 10^{-6} \times \nu_0$. Pour une induction magnétique $B_0 = 1,5$ T, on a une fréquence de Larmor $\nu_0 = 63$ MHz et on obtient donc un décalage fréquentiel $\nu_1 - \nu_0 \approx 220$ Hz, entre les protons à proximité ou non du produit de contraste.

Il faut noter que la propriété de déplacement chimique n'est pas inhérente à tous les produits. En particulier, le Gadolinium, utilisé couramment comme agent de contraste pour ses propriétés de réduction du temps de relaxation des protons comme expliqué en introduction, ne provoque pratiquement pas de déplacement chimique. En revanche, trois autres éléments de la famille des lanthanides sont remarquables pour leur action de déplacement chimique. Il s'agit du Dysprosium (Dy), du Praséodyme (Pr) et de l'Europium (Eu).

Par exemple, pour ce qui est du Dysprosium, le déplacement chimique créé Δ (en ppm) est proportionnel à la concentration de Dysprosium (en milli moles par litre), avec un coefficient de proportionnalité de 0,185, soit $\Delta = 0,185 \cdot [\text{Dy}]$.

De façon classique, on utilise des cages pour entourer les lanthanides de manière à limiter leur toxicité, comme c'était le cas pour le Gadolinium. Ces cages sont typiquement des chélateurs comme le DOTA ou le DTPA. Le produit de contraste utilisé est donc avantageusement un chélate de lanthanide apte à générer un déplacement chimique, tels que Dy-DOTA, Dy-DTPA, Pr-DOTA ou Pr-DTPA.

Le corps 4 est placé, immédiatement avant ou après injection du produit de contraste, dans un système qui entoure une portion du corps et qui est capable de générer une induction magnétique B_0 de forte amplitude. Cette induction comprend des gradients dans des directions principales de l'espace en fonction du type d'information qu'on souhaite acquérir. Par exemple, si l'on veut obtenir des signaux de résonance magnétique pour des volumes élémentaires dans l'espace à trois dimensions, il conviendra d'introduire des gradients de codage G_x , G_y et G_z de l'induction magnétique B_0 dans trois

directions (x, y, z) principales perpendiculaires de l'espace, de façon connue en soi. Par cette technique, on assure des valeurs d'induction magnétique différentes entre des volumes élémentaires du corps 4.

Le système dans lequel est placé le corps 4 possède également un émetteur de séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une
5 gamme de fréquences réglables pouvant être plus ou moins sélective, selon la durée d'émission des ondes correspondantes. Ces ondes RF sont émises perpendiculairement à la direction de l'induction magnétique B_0 . Lorsqu'une onde est émise à une fréquence correspondant à la fréquence de résonance
10 des protons, ces derniers sont alors sortis de leur position d'équilibre dans une direction proche de celle de l'induction B_0 , puis ils reviennent progressivement dans cette position d'équilibre.

Selon l'invention, les protons à proximité du produit de contraste injecté ont une fréquence de résonance décalée par rapport à la fréquence de Larmor
15 habituelle. On tire alors profit de cette particularité pour recueillir des signaux électromagnétiques seulement depuis ces protons déplacés chimiquement.

Pour cela, au moins deux méthodes peuvent être envisagées. Selon un premier mode de réalisation, on émet une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence avec une fréquence réglée sélectivement à la valeur de la
20 fréquence décalée du fait du déplacement chimique, c'est-à-dire ν_1 selon la notation adoptée plus haut.

A l'issue de chaque émission d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence, un module de réception détecte et évalue le signal de résonance magnétique émis. Selon le principe exposé ci-dessus, seuls les
25 protons du vaisseau 2 de l'exemple illustré sur la figure entrent en résonance et génèrent un signal de résonance magnétique. Les autres protons qui ne sont pas à proximité du produit de contraste injecté, c'est-à-dire typiquement les protons présents dans les tissus 3, ne génèrent quasiment aucun signal.

Ainsi, si l'on effectue une image de la zone d'étude 1, par exemple
30 dans un plan de l'espace, en tirant profit des gradients de l'induction magnétique, et où chaque point de l'image correspond sensiblement à une valeur de signal détectée, en fonction de sa position géographique dans le plan

considéré selon un codage spatial classique, on peut nettement distinguer les zones où le produit de contraste s'est fixé. On obtient ainsi une image où le vaisseau 2 sera visible, tandis que les tissus 3 seront invisibles.

5 Ce mode de réalisation est donc tout-à-fait avantageux. Il présente cependant l'inconvénient de nécessiter une séquence d'émissions radiofréquence sélectives en fréquence, ce qui impose une durée d'émission importante. Lorsque la zone d'étude est importante, la durée d'acquisition des signaux peut s'avérer pénalisante.

10 Un deuxième mode de réalisation avantageux permet de limiter la durée d'acquisition des signaux de résonance magnétique. Il consiste à utiliser une séquence d'émission d'impulsions d'ondes de radiofréquence, comprenant une première série d'impulsions d'ondes sélectives réglée à une fréquence correspondant sensiblement à la fréquence de Larmor pour les protons de l'eau non déplacés chimiquement, c'est-à-dire les protons des tissus 3 dans
15 l'exemple illustré. Ces ondes sont émises avec une durée suffisante pour saturer les protons concernés, si bien que ces protons n'émettent plus de signal de résonance magnétique significatif à l'issue de la première série d'impulsions d'ondes.

20 La séquence d'émission d'ondes de radiofréquence comprend en outre une seconde série d'impulsions d'ondes peu sélectives en fréquence, chaque onde de la séquence étant émise sur une courte durée. La gamme de fréquences couverte par ces ondes comprend la fréquence de résonance des protons déplacés chimiquement, c'est-à-dire des protons du vaisseau 2. Ainsi, seuls ces derniers protons entreront en résonance à l'émission de la seconde
25 série d'ondes, les protons des tissus 3 étant saturés. Cela permet de recueillir rapidement les signaux en provenance des seuls protons du vaisseau 2.

De cette façon, on isole avec précision les signaux émis par les protons déplacés chimiquement. De plus, les produits de contraste utilisés avec du Dysprosium, du Praséodyme ou de l'Europium n'ont qu'une action
30 limitée sur la distorsion de l'induction magnétique dans la zone d'étude, par création de micro gradients d'induction magnétique, contrairement au Gadolinium. Les images obtenues par application de cette technique ont donc

potentiellement une résolution spatiale supérieure aux techniques connues utilisant les chélates de Gadolinium.

Comme cela a été décrit plus haut, on connaît le déplacement chimique engendré par une injection du produit de contraste, par exemple le
5 Dysprosium, en fonction de la concentration de ce dernier. Cette connaissance préalable peut permettre de sélectionner précisément la fréquence de l'onde à émettre dans la zone d'étude. Toutefois, dans un autre mode de réalisation avantageux, il est possible de déterminer la fréquence résultant du déplacement chimique sans connaissance préalable. Pour cela, on soumet la
10 zone d'étude 1 du corps 4 à des ondes successives dans un large spectre de radiofréquences et l'on détecte les signaux de résonance magnétique générés par la zone d'étude en réaction à chacune de ces ondes. On en déduit alors la fréquence principale qui fait entrer en résonance les protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

15 On a considéré jusque là que la zone d'étude 1, illustrée sur la figure, comprenait un vaisseau sanguin 2 entouré par des tissus 3. Cette représentation permet d'envisager des applications de la présente invention dans le domaine de l'angiographie.

Cependant, l'invention peut également s'appliquer à d'autres types de
20 zones d'étude. En particulier, la zone d'étude peut comprendre une cible, qui peut être par exemple une cellule, une molécule, une protéine, ou un ensemble de cibles du corps considéré, tel qu'un ensemble de cellules exprimant un gène.

Dans ce cas de figure, on attache avantageusement une molécule
25 ciblant connue au produit de contraste injecté dans le corps, de manière à ce que ce dernier se fixe provisoirement au niveau de la cible. Les étapes décrites précédemment peuvent alors être mises en œuvre, de façon à acquérir des signaux de résonance magnétique en provenance de la cible uniquement, à l'exclusion de certains tissus environnants dans lesquels le produit de contraste
30 ne s'est pas fixé. Ce mode de réalisation est particulièrement avantageux et trouve des applications dans le domaine de l'imagerie cellulaire et moléculaire, par exemple pour étudier in vivo l'expression de gènes, pour localiser une

activité biologique particulière, ou autre.

La zone d'étude peut aussi être une zone d'angiogenèse, par exemple une zone tumorale. Une telle zone comprend généralement un réseau vascularisé, dont l'indice de vascularisation donne une indication sur le caractère malin ou bénin de la tumeur.

Dans un mode de réalisation, l'invention permet de déterminer un tel indice de vascularisation. A cet effet, le chélate de lanthanide utilisé comme produit de contraste, est injecté pour se fixer provisoirement dans la zone tumorale. Comme décrit précédemment, on peut effectuer un spectre dans cette zone d'étude, c'est-à-dire émettre des ondes de radiofréquence successives à l'intérieur d'un large spectre de fréquences. On en déduit la fréquence de résonance des protons situés dans le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale, qui est sensiblement la fréquence pour laquelle on a recueilli des signaux de résonance magnétique (en dehors de la fréquence de Larmor classique des protons de l'eau n'ayant pas subi de déplacement chimique). Avantageusement, cette opération peut être effectuée à plusieurs reprises à des instants successifs pour permettre de suivre une évolution dans le temps de cette fréquence de résonance.

Comme cela a été indiqué plus haut, le déplacement chimique provoqué par le produit de contraste, par exemple à base de Dysprosium, est proportionnel à la concentration du Dysprosium. La détermination de la fréquence de résonance dans la zone tumorale, qui est elle-même proportionnelle au déplacement chimique, donne alors une indication de la concentration de produit de contraste fixé dans la zone étudiée. On comprend donc que cette indication constitue un indice de vascularisation, pouvant être pris en compte dans une analyse ultérieure de la tumeur.

De la même façon que dans les cas précédents, une acquisition des signaux de résonance magnétique provenant de la zone tumorale peut être effectuée, de manière à caractériser plus en détail le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale. Une image de la zone peut également être obtenue à partir de cette acquisition.

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps (4) placé dans un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique B_0 , ladite induction magnétique comprenant des gradients (G_x, G_y, G_z) dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence (RF) perpendiculaires à l'induction magnétique B_0 dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps, le procédé comprenant les étapes suivantes :
 - 5 /a/ injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude (1) de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;
 - 15 /b/ exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;
 - 20 /c/ détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique et compris dans le produit de contraste comprend un lanthanide.
- 25 3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le produit de contraste comprend en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.
- 5 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre une étape de constitution d'une image à partir des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps détectés, selon un codage spatial dépendant des gradients (Gx,Gy,Gz) de ladite induction magnétique.
- 10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel ladite séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence comprend une première série d'impulsions d'ondes ayant une fréquence réglée sélectivement en fonction de l'induction magnétique B_0 , suivie d'une seconde série d'impulsions d'ondes dans une gamme de fréquences peu sélective réglées en
15 fonction de l'induction magnétique B_0 et du déplacement chimique.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite zone d'étude (1) comprend un ensemble de vaisseaux sanguins.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans
20 lequel le produit de contraste est injecté avec une molécule ciblant apte à se fixer sur au moins une cible faisant partie de la zone d'étude (1).
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la cible est un ensemble de cellules exprimant un gène de ladite portion du corps.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes,
25 comprenant une étape supplémentaire, à l'issue de l'étape /a/, d'irradiation de ladite portion du corps par un spectre de radiofréquences et de détection des fréquences de signaux électromagnétiques reçus, pour en déduire une fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la zone d'étude (1) comprend une zone tumorale de ladite portion du corps et dans lequel on déduit de la fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique une indication de la concentration de produit de
5 contraste fixé ou transitant dans la zone tumorale, cette indication étant un indice de vascularisation de ladite zone tumorale.
12. Produit de contraste destiné à être injecté dans une portion au moins d'un corps (4) en vue d'une acquisition de signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un
10 élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.
13. Produit de contraste selon la revendication 12, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique comprend un lanthanide.
14. Produit de contraste selon la revendication 13, dans lequel le
15 lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.
15. Produit de contraste selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, comprenant en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.

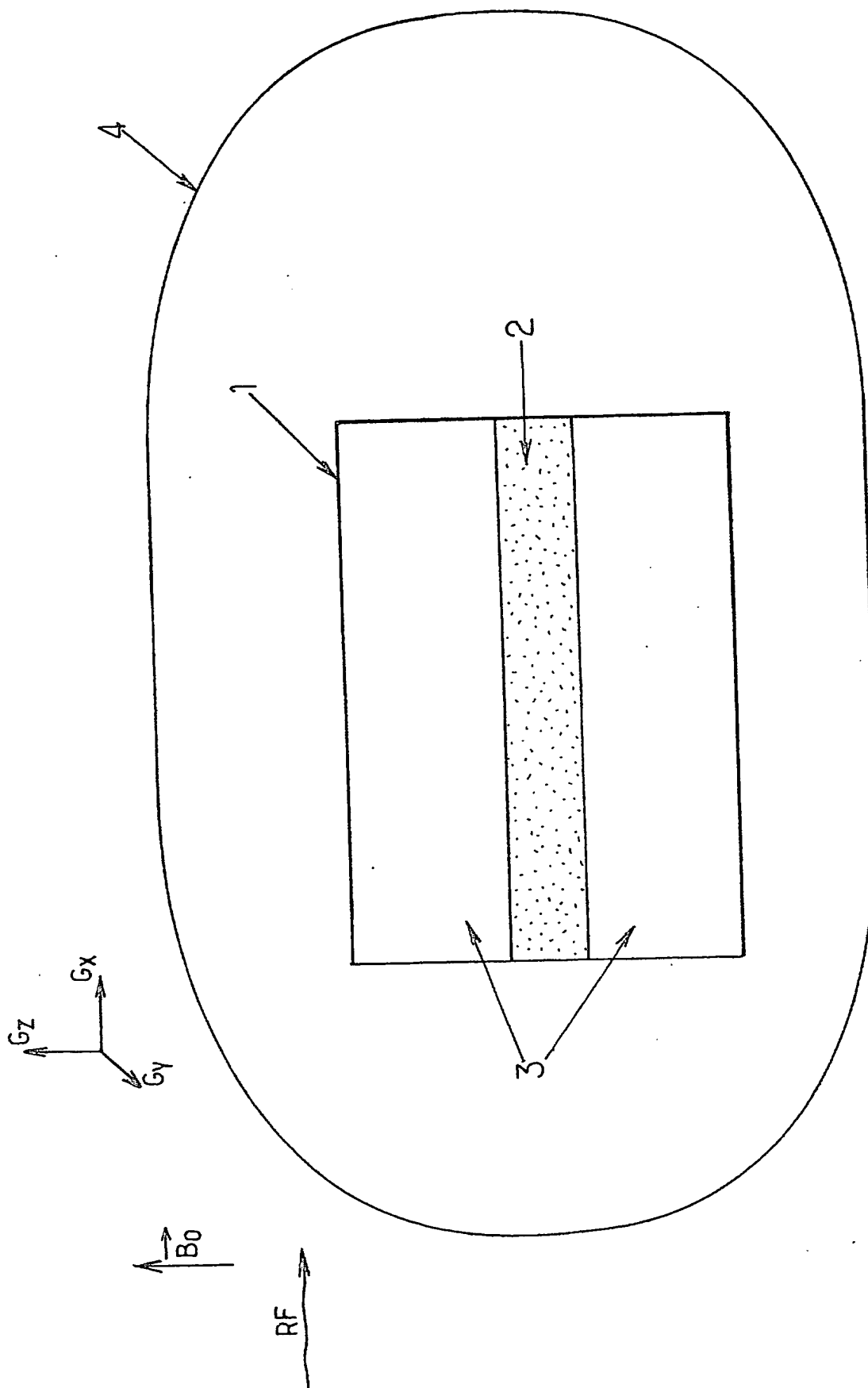


FIG. unique

DÉPARTEMENT DES BREVETS

6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08

téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.1.2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DP 113 W - 270531

Vos références pour ce dossier (facultatif)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

BFF020354

0215826

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -
UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1		Nom			
		Prénoms	Jean-Michel FRANCONI		
Adresse	Rue	27, rue Charles Bouhes		33700 MERIGNAC	FRANCE
	Code postal et ville				
		Société d'appartenance (facultatif)			
2		Nom			
		Prénoms	Sylvain MIRAUX		
Adresse	Rue	14, rue Riaud		33700 MERIGNAC	FRANCE
	Code postal et ville				
		Société d'appartenance (facultatif)			
3		Nom			
		Prénoms	Eric THIAUDIERE		
Adresse	Rue	31, rue Grandier-Vazeille		33000 BORDEAUX	FRANCE
	Code postal et ville				
		Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Le 13 décembre 2002

CABINET PLASSERAUD

Bertrand LOISEL

940311

DEPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2/2

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W 276501

Vos références pour ce dossier (facultatif)			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		BFF020354	0215826
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
<p>PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION</p>			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
<p>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS - UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2</p>			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom			
Prénoms		Paul CANIONI	
Adresse	Rue	18, avenue Maurice Faye 33600 PESSAC FRANCE	
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<p>S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.</p>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Le 13 décembre 2002 CABINET PLASSERAUD Bertrand LOISEL 940311	